

## Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии

Суходоло И.В., Геренг Е.А.

## The structurally functional organization of cells in respiratory ways to norm and at a pathology

Sukhodolo I.V., Gereng Ye.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Суходоло И.В., Геренг Е.А.

Термин «APUD» расшифровывается как Amine Precursore Uptake and Decarboxylation и обозначает основное свойство клеток диффузной эндокринной системы — апудоцитов: способность поглощать вводимые извне предшественники биогенных аминов, подвергать их декарбоксилированию с последующим образованием биогенных аминов и пептидных гормонов. Биологически активные вещества, которые продуцируются клетками диффузной эндокринной системы, отвечают за формирование условных рефлексов, стадий памяти и сна, болевых и эмоциональных ощущений.

**Ключевые слова:** APUD-система, апудоциты, апудома, серотонин, мелатонин, гастрин, соматостатин.

The term the APUD-system represents an abbreviation of four English words: Amine Precursore Uptake and Decarboxylation, these cells designating the basic property: ability to absorb predecessors entered from the outside biogenic amine to subject them decarboxylation with the subsequent formation biogenic amine and hormones. Biologically active substances which are produced by cells APUD-systems, are responsible for formation of conditioned reflexes, stages of memory and a dream, for formation of painful and emotional sensations.

**Key words:** APUD-system, apudocitis, apudoma, serotonin, melatonin, gastrin, comatostatin.

УДК 611.43/.47:616-091.8

Впервые клетки диффузной эндокринной системы (APUD-система) были описаны харьковским гистологом Н.К. Кульчицким в конце XIX в. в эпителии кишечника [4, 18, 24, 26]. Однако только в конце 30-х гг. XX в. подобные клетки были обнаружены в эпителии бронхов и альвеол [2, 10, 18].

Термин «APUD» расшифровывается как Amine Precursore Uptake and Decarboxylation и обозначает основное свойство клеток диффузной эндокринной системы — апудоцитов: способность поглощать вводимые извне предшественники биогенных аминов, подвергать их декарбоксилированию с последующим образованием биогенных аминов и пептидных гормонов [1, 30, 33].

В настоящее время известно несколько десятков типов клеток APUD-системы, продуцирующих более 60 регуляторных пептидов и биогенных аминов. Большая часть этих клеток располагается в пищеварительной системе и достаточно хорошо изучена. Биологически активные вещества, которые продуцируются клетками диффузной эндокринной системы, отвечают за формирование условных рефлексов, стадий па-

мяти и сна, болевых и эмоциональных ощущений [2, 7, 23, 32].

В дыхательной системе апудоциты появляются на самых разных стадиях эмбриогенеза, а продуцируемые ими гормоны принимают непосредственное участие в процессах цито-, гисто- и органогенеза, регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток различных органов, изменяют многие звенья патогенеза заболеваний в эмбриональном и постэмбриональном периодах [2, 7, 23].

### Локализация и морфологическая характеристика апудоцитов легких

Рядом исследователей было установлено присутствие апудоцитов в бронхиальном дереве. Эти клетки в литературе называются клетками Фейерта, К-клетками (клетки Кульчицкого). В бронхиальном дереве и в легких апудоциты располагаются диффузно среди бронхиального эпителия в виде отдельных клеток и небольших скоплений — нейроэпителиальных телец [25, 32]. Количество апудоцитов в нормальном

легком здорового человека невелико: на 1 тыс. эпителиальных клеток приходится 2—4 эндокринные клетки [8, 29, 33].

Локализация и количество эндокринных клеток в легких зависит от возраста. Особенно много апудоцитов в бронхиальном дереве плодов и детей. В элементах бронхиального дерева взрослых их количество нарастает в дистальном направлении. Однако в терминальных бронхах и ацинусах они встречаются очень редко. Максимальное количество апудоцитов определяется в субсегментарных бронхах [12, 17, 22, 32].

В слизистой оболочке легких имеется несколько типов апудоцитов, обладающих разной морфологией и функцией. Выделяют ССК-клетки (холицистокинин), ЕС<sub>1</sub>-клетки (К<sub>1</sub>) (серотонин), ЕС<sub>2</sub>-клетки (К<sub>2</sub>) (мелатонин, гастрин-рилизинг фактор), Р-клетки (бомбезин, дофамин), Д<sub>1</sub>-клетки (ВИП, лейкенкефалин), С-клетки (кальцитонин), Д-клетки (соматостатин) [1, 8].

При обычной гистологической окраске апудоциты легких имеют большие размеры, чем клетки органа, округлую или треугольную форму (чаще всего лежат в основании желез), их цитоплазма эозинофильна, ядро сдвинуто в апикальную часть клетки. В базальной части располагаются секреторные гранулы, которые дают положительную реакцию с серебром и окрашиваются диазониевым методом. Эти гранулы являются основным ультраструктурным признаком апудоцитов и местом накопления биогенных аминов и пептидных гормонов, а их характерное строение обычно позволяет установить тип продуцируемого гормона [5, 16, 18, 23, 30]. При электронной микроскопии в апудоцитах обнаруживаются хорошо развитый эндоплазматический ретикулум, пластинчатый комплекс Гольджи, митохондрии и рибосомы [20, 24]. В клетках APUD-системы генетически детерминирована высокая метаболическая и функциональная активность, которая выражается в высокой активности ферментов цикла Кребса, гликолиза, пентозофосфатного шунта и обмена аминов [1, 9].

### Источники развития апудоцитов

Несмотря на то что апудоциты имеют одинаковые морфологические признаки, вопрос об их происхождении до сих пор остается открытым [5, 16, 18, 23, 30]. Одни авторы считают, что клетки диффузной эндокринной системы имеют нейроэктодермальное происхождение [23], другие настаивают на энтодермальном источнике их развития [1, 29]. В последние годы многими авторами поддерживается точка зре-

ния, что апудоциты развиваются из единого с эпителиальными клетками дефинитивного зачатка. В подтверждение этой точки зрения были проанализированы опухоли легких, в которых одновременно идентифицировались клетки с признаками пневмоцитов и апудоцитов [23, 29].

### Особенности функционирования апудоцитов

Секреция гормона апудоцитом происходит путем экзцитоза по паракринному (гормон поступает в окружающую апудоцит среду) или эпикринному (гормон непосредственно из эндокринной клетки поступает в паренхиматозную клетку, минуя окружающую среду) типу [3, 18].

Работы последних лет показали, что пептидные гормоны и биогенные амины могут оказывать не только прямое действие на саму клетку (ее генетический аппарат), но и, синтезируясь в иммунокомпетентных органах, выполнять ауторегуляторную функцию в реализации иммунологической реакции [18, 22].

### Современные методы исследования клеток APUD-системы

Выяснение многих вопросов деятельности APUD-системы связано с разработкой и применением чувствительных объективных методов исследования. Они позволяют оценить функциональное состояние как клеточной популяции в целом, так и конкретно той или иной клетки [22].

В настоящее время выделяют три группы методов, благодаря которым возможно идентифицировать апудоциты: гистохимические, электронно-микроскопические и иммуногистохимические методы.

На первом этапе целесообразно с помощью обычных гистохимических методик установить принадлежность клеток к APUD-системе. Для этой цели применяют в основном следующие группы методов: аргирофильные методы (импрегнация серебром), выявление скрытой метахромазии, окрашивание свинцовым гематоксилином, флюоресцентный анализ.

В основе аргирофильных методов лежит способность эндокринных клеток накапливать ионы серебра из раствора в присутствии внешнего восстановителя. Для этой цели применяют аргирофильные реакции по Гримелиусу, Севьеру—Мунгеру, Давенпорту и аргентаффинную реакцию по Массону [8, 31].

Экспериментально установлено, что положительную реакцию по Гримелиусу дают большинство известных апудочитов дыхательной и пищеварительной систем [9]. Данные некоторых исследователей указывают на то, что аргирофилия эндокринных клеток коррелирует с иммуноцитохимической идентификацией в них хромогранина А [9, 30]. По методу Севьера—Мунгера интенсивно импрегнируются как ЕС<sub>1</sub>-, ЕС<sub>2</sub>-клетки, так и С-клетки [4, 7, 17]. Модифицированный метод Давенпорта позволяет селективно выявлять Д-клетки [34]. Аргентаффиновый метод Массона в модификации Гамперля применяют для избирательной идентификации ЕС<sub>1</sub>-клеток [29]. Свинцовый гематоксилин и метод окраски по Гримелиусу являются перекрестными реакциями и применяются отдельно [1, 19].

Следует отметить, что методы импрегнации серебром при кажущейся простоте в выполнении достаточно капризны, хотя и дают хорошо воспроизводимые результаты и позволяют проводить морфометрические исследования для изучения поведения эндокринных клеток при патологических состояниях [21, 24]. Большое влияние на успех выявления эндокринных клеток имеет фиксатор. Предпочтительнее использовать глутаральдегид или параформальдегид.

Благодаря электронной микроскопии можно дифференцировать различные типы эндокринных клеток по содержанию в их цитоплазме характерных гранул и изучить ультраструктурные изменения на ранних стадиях развития патологического процесса. Специфичность строения гранул, а также их способность к осmioфилии, аргентаффиность и аргирофилия служат ультраструктурным признаком многих типов эндокринных клеток [1, 2, 6]. Дифференцировать эндокринные гранулы от эндокриноподобных (другой химической природы) позволяет ультраструктурный цитохимический метод. Эту реакцию целесообразно применять для верификации и изучения эндокринных опухолей легких, а также для идентификации эндокринных клеток в неэндокринных органах и тканях [16, 18, 25].

В последние годы ведущая роль в идентификации клеток APUD-системы отводится иммуногистохимии. При использовании антитело-ферментативных конъюгатов связанный с антителом фермент выявляется на заключительном этапе с использованием хромогранина и нейроспецифической энтолазы (синаптофизина). Эти два маркера специфичны для всего класса эндокринных клеток [20, 28, 29].

Хромогранины — высокомолекулярные кислые растворимые белки выявлены в секреторных гранулах практически всех апудочитов [20]. Не вызывает сомнения, что иммуноги-

стохимические методы, используемые в настоящее время, отличаются высокой специфичностью. Однако для более детального анализа необходим дополнительный контроль [17, 29].

### **Значение APUD-системы в регуляции функций в норме и при патологии**

Особое влияние клетки диффузной эндокринной системы оказывают на изменение состояния организма при чрезвычайных ситуациях и играют важную роль в поддержании гомеостаза. Изменение состояния клеток эндокринной системы происходит под влиянием гипербарической оксигенации. Эта процедура повышает количество апудочитов, усиливает выработку ими гормонов и изменяет их функционирование [2, 5].

Влияние APUD-системы на клеточное деление и рост опухолей связано прежде всего с веществами, которые продуцируются этими структурами [12, 24]. Среди последних в онкологической практике представляют интерес серотонин, гистамин, адреналин, инсулин, глюкагон, гастрин, соматотропный гормон, соматостатин. Эти вещества способны влиять на скорость пролиферации клеток, изменять их дифференцировку и созревание. Следует отметить, что действие одних и тех же гормонов и биогенных аминов может меняться на разных стадиях опухолевого роста [25].

Важно подчеркнуть, что некоторые пептидные гормоны и биогенные амины прямо или косвенно оказывают пролиферативное (гастрин, инсулин, гистамин, пролактин) или антипролиферативное (цитостатическое) (серотонин, мелатонин) действие [16, 29, 33].

Влияние на опухолевый рост мелатонина противоречиво и связано со световыми режимами. Известно, что степень выработки мелатонина в организме обратно пропорциональна освещенности. В условиях темноты значительно снижается прививаемость рака молочной железы у крыс, увеличивается выживаемость животных с одновременным повышением эффективности противоопухолевой терапии [21, 22]. Описана также успешная попытка лечения злокачественных меланом у людей гомогенатом ткани эпифиза крупного рогатого скота [21]. По другим данным, мелатонин блокирует процессы апоптоза, функциональную активность альвеолярных макрофагов и натуральных киллеров, тормозит мышечную активность, что в комплексе усиливает опухолевый рост [19].

Серотонин является синергистом мелатонина и оказывает выраженное тормозящее действие на процессы клеточного деления и рост опухолей [2, 21]. Для данного пепти-

да дополнительно показаны высокие адаптивные свойства [3, 6, 7].

Гепарин относится к эндогенным цитостатикам. Он снижает клеточный метаболизм благодаря инактивации окислительных ферментов, изменяет электронный потенциал клеточной поверхности, что ведет к блокаде митозов и торможению роста и размножения клеток [2].

В ряде работ было показано увеличение концентрации соматотропного гормона в сыворотке крови онкологических больных. Некоторые авторы ставят в прямую зависимость степень и скорость развития опухолевого процесса от концентрации гормона роста в организме онкологических больных, расценивая увеличение этого гормона как неблагоприятный прогностический признак [11, 13, 17].

Об участии гистамина в механизмах опухолевого роста известно мало. Наблюдается возрастание гистамина при карциноме молочной железы у крыс по сравнению с этими же показателями в ткани интактной молочной железы. Считается, что гистамин стимулирует синтез белков, нуклеиновых кислот, липидов с одновременным снижением уровня циклического аденозинмонофосфата, что приводит к стимуляции пролиферативной активности клеток [9, 29]. Некоторые авторы указывают на активацию этим веществом blastogenesis посредством блокирования антител против антигенов опухоли [24].

В литературе имеются данные о трофической роли гастроинтерстициальных гормонов, в частности гастрина. Избыток этого вещества, возникающий вследствие его гиперсекреции, приводит к росту слизистой оболочки желудка, увеличению числа париетальных клеток, повышенной выработке соляной кислоты с последующими эрозиями и изъязвлениями слизистой оболочки, что может создать благоприятные условия для опухолевого роста [8, 9, 12].

Установлено, что гиперплазия и гиперпродукция ЕС- и G-апудоцитов сопровождаются повышением вероятности кровотечения и усилением васкуляризации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти показатели прямо коррелируют с усилением продукции вазотропных и эпителиотропных факторов — гистамина и гастрина и со снижением численности и подавлением секреторной активности D-клеток, продуцирующих соматостатин и серотонин [21, 30].

Действие ВИП-гормона связано с усилением дегрануляции тучных клеток, что, в свою очередь, провоцирует появление отека, гиперемии, гиперсекреции, спущивание покровного эпителия бронхов, гипертрофию мышечных волокон [14,

28]. Кроме того, ВИП обладает выраженным катаболическим действием [14, 29].

Считается, что гормоны, обладающие пролиферативным влиянием, сами не вызывают опухоль, а стимулируют действие канцерогенов [27, 33]. Исследования показали, что возникновение и последующее развитие в организме злокачественной опухоли независимо от ее локализации и гистогенеза сопровождаются изменениями структурно-функциональной организации апудоцитов [13, 18, 22, 25]. Математический анализ данных по структурно-функциональной организации APUD-системы при онкологическом росте показал, что возникновение опухоли сопровождается разрушением корреляционных связей апудоцитов. Это свидетельство того, что процесс малигнизации влечет за собой дисбаланс в синхронной взаимозависимой деятельности апудоцитов, основанной на принципе антагонистической регуляции функций. По сути дела, все гормоны APUD-системы являются пролиферотропными веществами, при этом часть из них функционирует как активаторы, часть — как ингибиторы клеточной пролиферации. В зависимости от этиологических факторов одни и те же гормоны могут быть одновременно и активаторами, и ингибиторами деления [21, 29].

Таким образом, при нормальной синхронной работе всех клеток APUD-системы в организме постоянно поддерживается тот уровень концентрации гормонов, который обеспечивает процесс пролиферации и апоптоза в каждом конкретном органе согласно его морфологической и функциональной сущности. В этой связи нарушение выработки определенных гормонов диффузной эндокринной системой при опухолевом росте может привести к определенным расстройствам со стороны гормонального статуса человека.

#### Литература

1. Аничков Н.М., Сережин Б.С., Ломакина И.И. и др. Апудоциты в раке эндометрия // Арх. патологии. 1998. № 7. С. 33—39.
2. Артемьева Е.Г., Латфуллин И.А. Эффективность эндобронхиальной лазеротерапии у больных хроническим бронхитом // Клинич. медицина. 2000. Т. 78. № 12. С. 25—28.
3. Баласанянц Г.С., Греймер М.С., Шпанская Л.С. Показатели эндокринного статуса у больных остро прогрессирующим туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. 2000. № 6. С. 41—44.
4. Блинова С.А. Содержание эндокринных клеток АПУД-системы легких при раке этого органа // Арх. патологии. 1998. Вып. 9. С. 46—50.
5. Гавриленков В.Г. Перикисное окисление липидов, аскорбиновая кислота и функциональная морфология апудоцитов, секретирующих нейротензин и эндорфин в патологии и течении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Сара-

- тов: Б.и., 1997. 19 с.
6. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Галаева Е.В. и др. Содержание серотонина в эндокринных клетках слизистой оболочки бронхов и желудка при ХОБЛ // Воен.-мед. журн. № 11. 2003. С. 26—29.
  7. Кветной И.М. АПУД-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и при патологии) // Успехи физиолог. наук. 1987. Т. 18. № 1. С. 84—97.
  8. Козлова И.В., Осадчук М.А., Кветной И.М. Изменение АПУД-системы толстой кишки как фактор развития колоректального рака // Клинич. медицина. 1999. № 8. С. 26—28.
  9. Козлова И.В., Осадчук М.А., Кветной И.М., Получиев В.В. Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях легких. Клинико-морфологические сопоставления // Терапевт. арх. 2000. Т. 72. № 2. С. 32—35.
  10. Козлова И.В., Чиж А.А. Функциональная морфология апудоцитов и мастоцитов при раке толстой кишки // Сиб. журн. гастроэнтерологии и гепатологии. 2000. № 10—11. С. 160—165.
  11. Кузьмина А.З., Трофимов В.И. Морфофункциональные особенности бронхиальной астмы у больных различного возраста // Пульмонология. 2002. № 5. С. 52—58.
  12. Наджмудинова Д.К. Состояние местной защиты легких при экспериментальном сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. 2000. № 4. С. 30—32.
  13. Одинцова Е.А., Кветной И.М., Трофимов А.В. Ультраструктура эндокринных клеток двенадцатиперстной кишки крыс после пролонгированного облучения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т. 132. № 12. С. 692—697.
  14. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Барышевская Л.А. Еще раз про апудоциты // Арх. патологии. 2000. Т. 62. № 2. С. 57—60.
  15. Райхлин Н.Т., Смирнова Е.А., Полоцкий Б.Е. и др. Электронно-микроскопическое исследование карциноидов легкого // Арх. патологии. 1999. Т. 61. № 5. С. 69—79.
  16. Родкина Р.А., Кветной И.М., Столярова Е.С. и др. Состояние апудоцитов при гиперпластических процессах и раке эндометрия // Акушерство и гинекология. 2006. № 6. С. 57—59.
  17. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под. ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань, 2000. 325 с.
  18. Сеидов В.Д., Алекберзаде А.В. Значение морфофункционального состояния апудоцитов для прогноза кровотечения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Хирургия. 2000. № 9. С. 16—19.
  19. Сережин Б.С. Апудоциты, апудомы и эндокринно-клеточные раки предстательной железы, молочных желез и матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993. 40 с.
  20. Слепнева И.Н. Роль апудоцитов, секретирующих мелатонин, и клеточного обновления эпителиоцитов антрального отдела желудка в эволюции хронического холецистита. Саратов: Б.и., 2002. 24 с.
  21. Третьяков М.С., Сережин Б.С. Морфофункциональная характеристика апудоцитов прямой кишки человека при опухолевом росте // Арх. патологии. 1998. № 3. С. 13—19.
  22. Хмельницкий О.К., Сережин Б.С., Хмельницкая Н.М., Третьякова М.С. «Новое» о гистогенезе апудоцитов (открытие или заблуждения) // Арх. патологии. 1999. Т. 61. № 2. С. 61—62.
  23. Чернышова А.Л. Роль АПУД-системы в регуляции пролиферации клеток эндометрия при гиперпластических процессах и раке // Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины. 2000. С. 176—177.
  24. Aguirre P., Scully R.E., Wolff H.J., Delellis R.A. // Am. Rev. Respir. Dis. 2004. P. 477—480.
  25. Berger G., Fetissov F., Vitrey D. et al. // Path. Res. Pract. 2002. V. 192. № 8. P. 324—328.
  26. Birnbaum L.S. // Environ. Health. Perspect. 2005. V. 102. № 2. P. 147—150.
  27. Brein P.G. // Adverse Drug React. Acute Poison. Rev. 2000. V. 9. № 1. P. 37—38.
  28. Buchan A.M., Polak L.M. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2000. V. 4. P. 472—476.
  29. Kodama F., Shimosato Y., Watanabe B. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1997. P. 141—148.
  30. Morell M. et al. // Path. Res. Pract. 2001. V. 187. № 6. P. 731.
  31. Sauer P.J., Huisman M., Koopman C. et al. // Hum. Exp. Toxicol. 2004. V. 12. P. 900—906.
  32. Sewall C.H., Flagler N., Van den Heuvel J.P. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2005. V. 293. № 1. P. 77—85.
  33. Tatsuta M., Yamamura H., Ichii M. // Am. Rev. Respir. Dis. 2005. P. 677—680.
  34. Van Birgelen A.P., Smit E.A., Kampen J.M. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2005. V. 293. № 1. P. 77—85.

Поступила в редакцию 03.05.2007 г.